

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РАКА БОЛЬШОГО ДУОДЕНАЛЬНОГО СОСОЧКА И ВНЕПЕЧЁНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ

Е.Ф. Странадко¹, А.В. Баранов¹, В.А. Дуванский¹, А.И. Лобаков², В.А. Морохотов², М.В. Рябов¹

¹Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА, Москва, Россия

²Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Резюме

Проблема лечения пациентов с злокачественными новообразованиями (ЗНО) внепечёночных желчных протоков (ВЖП) и большого дуоденального сосочка (БДС) остается актуальной в связи с растущей заболеваемостью, высокой летальностью и выраженным снижением качества жизни пациентов, несмотря на проведение радикальной операции. Цель данного исследования заключалась в оценке эффективности применения фотодинамической терапии (ФДТ) у неоперабельных больных с злокачественной опухолью данной локализации. В исследование вошли 79 больных аденокарциномой БДС и ВЖП. Для лечения 29 больных применяли паллиативные желчеотводящие операции и ФДТ, 50 больным, составившим группу контроля, выполняли только желчеотводящие операции. Количество курсов ФДТ в основной группе составило от 1 до 3 в течение года. В общей сложности 29 больным проведено 52 курса ФДТ. Оценивали переносимость метода и продолжительность жизни больных.

Медиана выживаемости больных, которым выполнялась ФДТ, составила 18 мес (11–60 мес), в группе контроля – 11,5 мес.

ФДТ в комбинации с желчеотводящими операциями является эффективным методом лечения неоперабельных больных с ЗНО БДС и ВЖП при отсутствии тяжелых осложнений и с легкой переносимостью терапии пациентами. Для лечения и продления жизни больных, радикальное хирургическое лечение которых сопряжено с высоким риском развития летального исхода, ФДТ представляется оптимальным вариантом терапии. Результаты ФДТ по продолжительности жизни сравнимы с радикальными операциями и превышают таковые для паллиативных операций.

Ключевые слова: рак большого дуоденального сосочка, рак внепеченочных желчных протоков, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, лазер.

Для цитирования: Странадко Е.Ф., Баранов А.В., Дуванский В.А., Лобаков А.И., Морохотов В.А., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия рака большого дуоденального сосочка и внепечёночных желчных протоков // Biomedical Photonics. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 18–28. doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–2–18–28.

Контакты: Странадко Е.Ф., e-mail: seph04@yandex.ru

PHOTODYNAMIC THERAPY OF CANCER OF LARGE DUODENAL PAPILLA AND EXTRAHEPATIC BILE DUCTS

Stranadko E.F.¹, Baranov A.V.¹, Duvansky V.A.¹, Lobakov A.I.², Morokhotov V.A.², Riabov M.V.¹

¹Skobelkin State Scientific Center of Laser Medicine FMBA, Moscow, Russia

²Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), Moscow, Russia

Abstract

The problem of treating patients with malignant neoplasms of the extrahepatic bile ducts and the large duodenal papilla remains relevant due to the growing incidence, high mortality, and a pronounced decrease in the quality of life of patients, despite the radical surgery. The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of photodynamic therapy (PDT) in inoperable patients with malignant tumors of these localizations.

The study is based on the treatment of 79 patients with adenocarcinoma of large duodenal papilla and extrahepatic bile ducts. 29 patients received palliative bile drainage operations with PDT. 50 patients in the control group only had palliative bile drainage operations. Patients in the study group received from 1 to 3 PDT courses in a year. In total, 29 patients received 52 PDT courses. The tolerance to the method and the life expectancy of patients were evaluated.

The median survival of patients who underwent PDT was 18 months (11–60 months); in the control group – 11.5 months.

PDT, in combination with bile drainage operation, is an effective method for the treatment of inoperable patients with malignant neoplasms

of the extrahepatic bile ducts and the large duodenal papilla in the absence of severe complications and with easy tolerance to therapy by patients. For the treatment and prolongation of life of patients whose radical surgical treatment is associated with a high risk of death, PDT seems to be the best treatment option. Results of PDT treatment for cancer of this localization are comparable with the results of radical surgeries and exceed those for palliative surgeries.

Keywords: cancer of large duodenal papilla, cancer of extrahepatic bile ducts, photodynamic therapy, photosensitizer, laser.

For citations: Strnadko E.F., Baranov A.V., Duvansky V.A., Lobakov A.I., Morokhotov V.A., Riabov M.V. Photodynamic therapy of cancer of large duodenal papilla and extrahepatic bile ducts, *Biomedical Photonics*, 2020, vol. 9, no. 2, pp. 18–28 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–2–18–28.

Contacts: Strnadko E.F., e-mail: seph04@yandex.ru

Введение

Применение фотодинамической терапии (ФДТ) для лечения пациентов с злокачественными новообразованиями (ЗНО) за последние 20 лет стало настолько популярным, что ее начали использовать при наиболее агрессивных и трудно доступных для других методов лечения локализациях [1–5]. Одной из таких локализаций являются злокачественные опухоли желчевыводящих путей. Группу злокачественных опухолей, развивающихся из эпителия желчных протоков, объединяет термин холангиокарцинома (ХК), который включает внутрипеченочную, воротную и дистальную формы. 80% ХК составляют внепеченочные формы: воротная и дистальная [6–10]. К последней относят и рак большого дуоденального сосочка (БДС). Развиваются ХК на фоне длительно существующего хронического воспаления желчевыводящих путей и характеризуются необычайно злокачественным течением. Надежду на излечение дает радикальная хирургическая операция. Однако у 80–90% пациентов ХК диагностируется только при появлении первого клинического признака заболевания – механической желтухи в стадии, когда проведение операции невозможно вследствие распространенности процесса. К моменту появления механической желтухи опухоль часто прорастает сквозь крупные сосуды печёчно-двенадцатиперстной связки, воротную вену или переходит на головку поджелудочной железы, что снижает возможность выполнения радикальной операции до 23–50% [11–15]. Выполнение этой обширной и травматичной операция сопровождается высокими показателями послеоперационной летальности (до 40%), а у 50–75% пациентов наблюдаются рецидивы заболевания [11, 16, 17]. Химио- и лучевая терапия малоэффективны, а проведение адъювантной химиотерапии не уменьшает частоту послеоперационных рецидивов [8, 13–15]. Средняя продолжительность жизни таких пациентов составляет 3–6 мес с момента постановки диагноза [8–10]. Из-за трудностей ранней своевременной диагностики и ограниченных возможностей лечения ХК прогноз 5-летней

выживаемости больных остается невысоким и составляет в среднем 5–15% [9–11, 17].

В качестве менее инвазивного и относительно безопасного метода лечения применяют локальное иссечение опухоли, но оно сопровождается высокой частотой рецидивов. Что касается радикальных операций по поводу злокачественных опухолей желчных протоков, то авторы публикаций чаще всего ссылаются на высокую частоту рецидивов, достигающую 80% наблюдений [18, 19]. Средняя продолжительность жизни после радикальной операции в объеме гастропанкреатодуоденальной резекции (ГПДР) составляет 1,5–2 года, 5-летняя выживаемость не превышает 10–20% [4, 5, 11].

Больным с обтурационной желтухой и противопоказаниями к ГПДР обычно производят паллиативные вмешательства: дренирующие эндоскопические процедуры с внедрением эндопротезов или наложение обходных анастомозов. Однако эндопротезы довольно быстро прорастают опухолью, что сопровождается рестенозом и желтухой. Средняя продолжительность жизни после паллиативных операций составляет 4–12 мес.

Лучевая терапия ЗНО этой зоны, как наружное, так и внутрисветовое облучение (брахитерапия), технически трудновыполнима, малоэффективна и поэтому применяется редко. Химиотерапия в лечении данной патологии тоже малоэффективна.

Подобная ситуация заставляет искать менее травматичные и, в то же время, более эффективные методы лечения больных с злокачественными опухолями БДС и внепеченочных желчных протоков. Таким способом является фотодинамическая терапия (ФДТ).

ФДТ – хорошо известный метод лечения различных заболеваний и, прежде всего, злокачественных опухолей, при котором фотосенсибилизатор (ФС), селективно накапливающийся в тканях с повышенным метаболизмом, активируется путем локального облучения патологически измененных тканей светом с длиной волны, соответствующей пику поглощения ФС. Возникающая в присутствии кислорода фотоди-

намическая реакция вызывает генерацию синглетного и других активных форм кислорода, губительно действующих на опухолевые ткани, что в последующем приводит к резорбции опухоли [5, 20]. Действие активных форм кислорода проявляется или путем прямого цитотоксического повреждения опухоли [5, 16], или путем деструкции питающих опухоль кровеносных сосудов [20, 21]. При этом, в зависимости от используемого фотосенсибилизатора, на сосудистый механизм приходится до 60% противоопухолевого действия ФДТ, в то время как на прямое цитотоксическое действие около 30%. Наряду с этим, ФДТ стимулирует иммунные реакции организма как за счет прямого притока лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов в подвергнутые ФДТ ткани опухоли (что само по себе приводит к замедлению роста опухоли за счет выброса макрофагами фактора некроза опухоли), так и за счет действия цитокинов (интерлейкина 6 и интерлейкина 10), ответственных за противоопухолевый эффект ФДТ [17, 22–28].

ФДТ открывает широкие возможности для различных лечебных воздействий радикального и паллиативного характера, когда другие методы лечения уже исчерпаны или вообще не применимы.

Первая публикация о применении ФДТ неоперабельного рака общего желчного протока у пациентки, которой на протяжении 4 лет проведено 7 курсов ФДТ, относится к 1991 г. [29, 30]. Значительно позже появились публикации о немногочисленных сериях клинических наблюдений по применению ФДТ рака желчевыводящих путей [21, 31, 32].

Анализ литературных источников по применению различных методов ликвидации обтурационной желтухи при ХК, хирургическому, комбинированному и комплексному методам лечения ХК, включая обзоры литературы с охватом более 2200 больных, подвергнутых чрескожному чреспеченочному билиарному дренированию, и 8100 больных, подвергнутых эндоскопическому билиарному дренированию [27], свидетельствует о единодушном мнении исследователей о том, что применение ФДТ для лечения рака БДС и ВЖП возможно при высоком риске хирургического вмешательства у пациентов с выраженной сопутствующей патологией, наличии распространенной, технически не удаляемой опухоли (паллиативная ФДТ, рассчитанная на снятие тягостного симптома механической желтухи вследствие обтурации опухолью желчевыводящих путей), наличии у больных локорегионарных и отдаленных метастазов (паллиативная ФДТ) и отказе больных от хирургического лечения.

Материалы и методы

Работа основана на сравнительном анализе эффективности лечения двух групп больных раком жел-

чевыводящих путей, не подлежащих радикальному хирургическому лечению.

Под нашим наблюдением находилось 79 больных раком БДС и ВЖП. В основную группу вошли 29 больных, которым в 2001–2015 гг. на первом этапе лечения было выполнено чрескожное чреспеченочное дренирование, эндоскопическая установка стентов или оставление Т-образного дренажа во время пробной лапаротомии; на втором этапе, после ликвидации или уменьшения желтухи, применена ФДТ. Группа контроля включала 50 больных, которым в 1991–2001 гг. выполняли только желчеотводящие операции. У всех больных при гистологической верификации диагноза выявлена аденокарцинома различной степени дифференцировки. В основной группе опухолевый очаг был локализован в воротах печени у 2 (6,9%), в холедохе – у 3 (10,3%), в желчном пузыре и пузырном протоке – у 4 (13,8%), в БДС – у 20 (69,0%) пациентов. В контрольной группе рак ворот печени был диагностирован у 21 (42,0%), рак холедоха – у 9 (18,0%), рак желчного пузыря и пузырного протока – у 6 (12,0%), рак БДС – у 14 (28,0%) пациентов.

Основной причиной отказа от выполнения радикального хирургического лечения в основной группе являлось наличие тяжелой соматической патологии и соответственно высокого анестезиологического риска.

В клинической картине у пациентов преобладали явления механической желтухи, в связи с чем большинству больных были выполнены различные паллиативные хирургические вмешательства в зависимости от локализации опухоли. В основной группе 3 больным раком БДС явления механической желтухи удалось ликвидировать консервативной терапией и ФДТ, в результате которой произошла реканализация опухолевого стеноза, повлекшая улучшение оттока желчи в двенадцатиперстную кишку. В последующем этим пациентам в связи с возобновившимся ростом опухоли произведено стентирование протока БДС и терминального отдела холедоха через 6, 9 и 11 мес после ФДТ. В среднем «безжелтушный» период после применения ФДТ в монорежиме составил 7,8 мес.

В зависимости от распространенности опухолевого процесса и условий, созданных предшествующими лечебными вмешательствами, мы применяли различные методики подведения света:

- эндоскопическое поверхностное облучение опухоли БДС со стороны просвета двенадцатиперстной кишки световодом с торцевым диффузором;
- эндоскопическое внутрисветовое облучение протока БДС и терминального отдела общего желчного протока световодом с цилиндрическим диффузором длиной 2–4 см, вве-

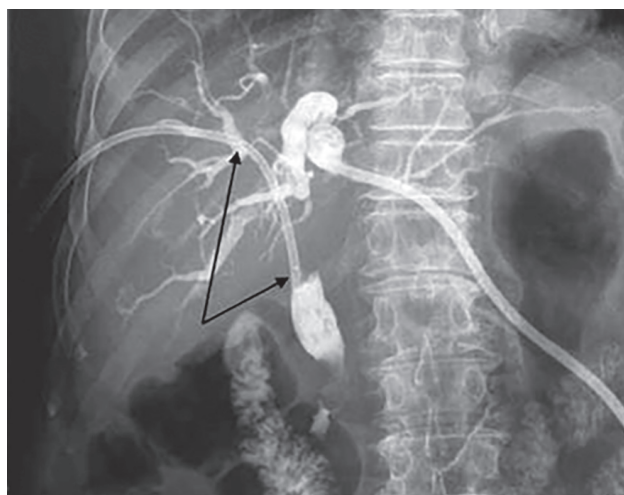


Рис. 1. Вариант чрезфистульного облучения у больной раком ворот печени Bismuth-IV с метастазами в печени и легких (продолжительность жизни 23 мес) после раздельного транспеченочного дренирования. Рентгеноконтрастные метки указаны стрелками

Fig. 1. Variation of transistular irradiation in a patient with cancer of liver port Bismuth-IV with metastases in liver and lungs (survival time 23 months) after transhepatic draining. Radiopaque marks are indicated by arrows

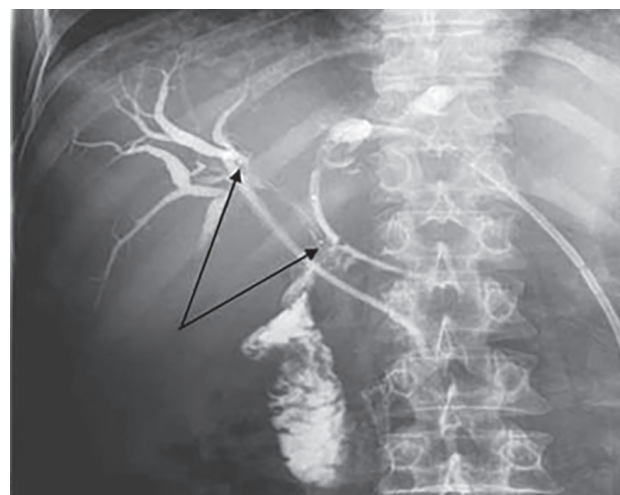


Рис. 2. Вариант чрезфистульного облучения у больной раком ворот печени Bismuth-IV после раздельной чрескожной холангиостомии. Рентгеноконтрастные метки указаны стрелками

Fig. 2. Variation of transistular irradiation in a patient with cancer of liver port Bismuth-IV after transcutaneous cholangiostomy. Radiopaque marks are indicated by arrows

дённым через устье БДС или папиллосфинктеротомическое отверстие;

- облучение опухоли с использованием световода с цилиндрическим диффузором, проведенным внутри просвета;
- чрезфистульное внутрипросветное облучение общего желчного протока, пузырного и печеночного протоков с использованием световодов с цилиндрическим диффузором длиной 2–5 см с рентгеноконтрастными металлическими метками при наличии желчного свища, наложенного ранее для декомпрессии билиарного тракта;
- комбинированные способы подведения света с использованием поверхностного облучения БДС со стороны просвета двенадцатиперстной кишки и терминального отдела холедоха с введением световода с цилиндрическим диффузором со стороны дуоденум или терминального отдела холедоха с введением световода через дренажный катетер или через транспеченочный дренаж.

В случае эндоскопического облучения световодом с цилиндрическим диффузором последний вводили через биопсийный канал эндоскопа под визуальным контролем в просвет холедоха сквозь устье БДС или папиллосфинктеротомическое отверстие.

При использовании световода со шлифованным плоским торцом или с микролинзой на конце последний также вводили через биопсийный канал эндоско-

па и под визуальным контролем осуществляли световое воздействие на опухоль БДС.

Чрезфистульное облучение проводили пациентам, у которых в качестве способа разрешения механической желтухи ранее были выполнены хирургические вмешательства в объеме наружного дренирования желчных протоков. Выполняли фистулографию, при которой оценивали протяженность опухолевой стриктуры и адекватность стояния дренажа. Затем через дренажную трубку вводили световод с цилиндрическим диффузором и рентгеноконтрастными метками, расположенными на границах диффузора. Ориентируясь на рентгеноконтрастные метки, диффузор располагали внутри стенозированного опухолью желчного протока так, чтобы он перекрывал зону стеноза по возможности на 0,5–1 см по каждому краю опухоли (рис. 1,2). Ориентируясь на размер опухоли по протяженности опухолевого стеноза, использовали световоды с диффузором соответствующей длины.

После установки световода в адекватной позиции дренажную трубку подтягивали или извлекали для того, чтобы избежать частичного поглощения лазерного излучения стенками дренажа. При протяженности стеноза более 4–5 см световое воздействие проводили из нескольких позиций диффузора, перемещая световод под рентгенотелевизионным контролем. После окончания процедуры ФДТ световод извлекали, дренажную трубку устанавливали в прежнем положении под рентгенологическим контролем.

Чрезфистульное облучение было выполнено 13 (46,4%) пациентам. У 4 из них установить дренаж в прежней позиции не удалось. Пассаж желчи у них осуществлялся благодаря расширению стенозированного опухолью участка желчного протока в результате воздействия ФДТ.

Продолжительность сеанса светового воздействия в процессе ФДТ рассчитывалась исходя из размеров опухоли, длины диффузора используемого световода и необходимой заданной плотности энергии подводимого лазерного излучения. Данная процедура выполнялась в эндоскопическом или рентгеновском кабинете в зависимости от выбранного способа доставки лазерного излучения. Выполнение какого-либо обезболивания в процессе процедуры не потребовалось.

При эндоскопическом способе облучения с целью профилактики возможного развития острого панкреатита назначали ингибиторы протеазы и спазмолитики в обычных дозировках. Профилактика проводилась в зависимости от ситуации в течение 2–3 дней после проведения ФДТ.

Несмотря на удовлетворительную переносимость процедуры всеми пациентами, у 25 больных (89,3%) в послеоперационном периоде отмечались температурная реакция и болевой синдром разной степени выраженности в зависимости от интенсивности фотодинамической реакции со стороны опухоли. Боли появлялись, как правило, через 3–5 ч после сеанса ФДТ вследствие развивающегося отека тканей, локализовались в правом подреберье и эпигастральной области и полностью купировались на 2–4 сутки. У 6 больных для купирования болевого синдрома потребовалось назначение наркотических анальгетиков. Температурную реакцию, как воспалительный компонент ФДТ, наблюдали у 22 пациентов (75,8%). Температура тела нормализовалась на 3–4 сутки после сеанса ФДТ. У остальных 4 больных побочных реакций, связанных с проведением ФДТ, не отмечали.

В качестве ФС использовали сульфированный фталоцианин алюминия – фотосенс (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия, регистрационное удостоверение РН000199/02 от 04.03.2010) и производное хлорина е6 – фотодитазин (ООО «БЕТА-ГРАНД», Россия, регистрационное удостоверение №ЛС 001246 от 18.05.2012). У фотосенса концентрация в опухоли выше, чем в здоровых тканях, в 1,5–2 раза. Фотодитазин характеризуется быстрым накоплением в опухоли в максимальной концентрации через 2–3 ч с последующим постепенным снижением концентрации через 4–5 ч. Через 24 ч в крови обнаруживаются лишь следовые значения препарата, что позволяет избежать длительной кожной светочувствительности, свойственной ФС первого поколения. Фотодитазин имеет высокую тропность к опухолевым тканям. Мак-

симальный коэффициент контрастности варьирует от 5 до 20 по данным различных авторов [35]. Фотосенс вводили в дозах 0,8–1,0 мг/кг массы тела, фотодитазин чаще всего вводили в дозах 0,6–0,7 мг/кг массы тела, реже 0,8–0,9 мг/кг массы тела.

Сеанс ФДТ проводили через определенный промежуток времени, соответствующий времени максимального накопления ФС в опухоли. В случае использования фотосенса лазерное световое воздействие проводили через 24 ч от момента введения препарата, при использовании фотодитазина – через 2,5–3 ч.

В качестве источников лазерного излучения использовали полупроводниковый аппарат «Латус» (ООО «Аткус», Россия) с максимальной выходной оптической мощностью 2 Вт и длиной волны 662 нм и лазерную установку для фотодинамической терапии ЛФТ-02-Биоспек (ООО «БИОСПЕК», Россия) с выходной оптической мощностью до 2,5 Вт и длиной волны 672 нм.

Лазерное облучение проводили с помощью гибких кварцевых моноволоконных световодов с цилиндрическим диффузором и с рентгеноконтрастными метками, с торцевым диффузором или микролинзой на конце (ЗАО «Полупроводниковые приборы», ООО «Полироник», ООО «Эломед», Россия).

Выходная мощность при световом воздействии составляла 0,5 и 1,0 Вт, плотность мощности 200–500 мВт/см² или 200–500 мВт/см длины диффузора. Плотность энергии при внутрисветовом облучении с использованием световодов с цилиндрическим диффузором составляла от 50 до 100 Дж/см длины диффузора до 250–300 Дж/см.

Результаты

Нам удалось проследить продолжительность жизни у всех пациентов основной и контрольной групп. Непосредственные результаты применения ФДТ оценивались на основании клинко-инструментальных данных (рентгеновской компьютерной томографии, магнито-резонансной томографии и холангиопанкреатографии, ультразвукового исследования, дуоденоскопии с биопсией при опухоли БДС). Количество курсов ФДТ варьировало от 1 до 3 в течение года. Контрольный осмотр больных осуществлялся с интервалом в 3, 6 и 12 мес.

Несмотря на относительно удовлетворительную переносимость процедуры пациентами, после 12 (23%) курсов ФДТ из проведенных 52 наблюдались побочные реакции и осложнения. Наибольшее количество осложнений наблюдалось у больных раком БДС при эндоскопическом способе подведения лазерного излучения. Характер побочных реакций и осложнений отражен в табл.

Наибольшее количество побочных реакций и осложнений отмечалось в виде явлений холангита, воз-

Таблица

Побочные реакции и осложнения при ФДТ рака большого дуоденального сосочка и внепечёночных желчных протоков в зависимости от использованного фотосенсибилизатора, абс. ч.

Table

Adverse reactions and complications in PDT of cancer of the large duodenal papilla and extrahepatic bile ducts, depending on the photosensitizer used

Характер осложнения Type of complication	Фотосенс Photosens	Фотодитазин Fotoditazin	Всего Total
Панкреатит Pancreatitis	1		1
Холангит Cholangitis	1	5	6
Фибринозно-язвенный дуоденит Fibrinous-ulcerative duodenitis	3		3
Фибринозно-язвенный дуоденит с явлениями стеноза двенадцатиперстной кишки Fibrinous-ulcerative duodenitis with duodenal stenosis	1		1
Эритема кожи Skin erythema	1		1
Всего (%) Total (%)	7 (58,3%)	5 (41,7%)	12 (100%)

нившегося через 12–24 ч после сеанса ФДТ и проявляющегося лихорадкой, пожелтением кожных покровов и склер, повышением уровня билирубина крови за счет прямой фракции. Холангит был купирован на фоне консервативной терапии в течение 3–4 сут. Мы не склонны рассматривать явления холангита как специфическое осложнение ФДТ. Холангит может возникнуть в результате любого рентгеноконтрастного исследования или эндоскопического вмешательства на ВЖП. Несмотря на проводимую всем больным профилактику, у одного больного наблюдались явления панкреатита. Они также были купированы консервативными мероприятиями в течение 3 дней. Явления световой фоточувствительности в виде эритемы открытых участков кожи были зафиксированы у 1 пациента и связаны с длительным выведением из организма фотосенса и несоблюдением больным ограничений светового режима.

Наиболее тяжелым осложнением явился фибринозно-язвенный дуоденит, который возник в 3 наблюдениях, в одном из них с явлениями частичной непроходимости двенадцатиперстной кишки, что потребовало более длительной консервативной терапии. Явления фибринозно-язвенного дуоденита наблюдались при использовании фотосенса и связаны, по нашему мнению, с его меньшей тропностью к тканям опухоли по сравнению с препаратами хлориновой группы.

Общее количество осложнений также было больше при использовании в качестве ФС фотосенса (58,3%) в сравнении с фотодитазином (41,7%). Летальных исходов не было.

Медиана времени выживания больных, которым выполнялась ФДТ, составила 18 мес (минимальное

время 12,5 мес, максимальное – 60 мес). В группе, где пациентам выполняли только паллиативные операции, медиана выживания составила 11,5 мес (минимальное время 4 мес, максимальное – 14 мес), $p < 0,0001$ (рис. 3).

Обсуждение

В 1978 г.Т. Dogherty опубликовал первую статью об успешном клиническом применении ФДТ в Национальном институте изучения рака США. Эта статья явилась пусковым механизмом применения ФДТ для лечения рака поверхностных и некоторых висцеральных локализаций. Через 7 лет J.S. McCaughan применил ФДТ при раке желчевыводящих путей [29]. Это была замечательная история упорной борьбы за жизнь, казалось бы, обреченного человека.

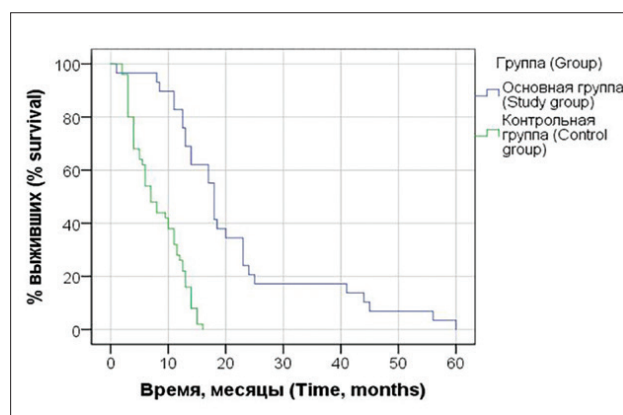


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов основной и контрольной групп (по Каплан-Мейеру)

Fig. 3. Overall survival of patients of the study and control groups (Kaplan–Meier estimator)

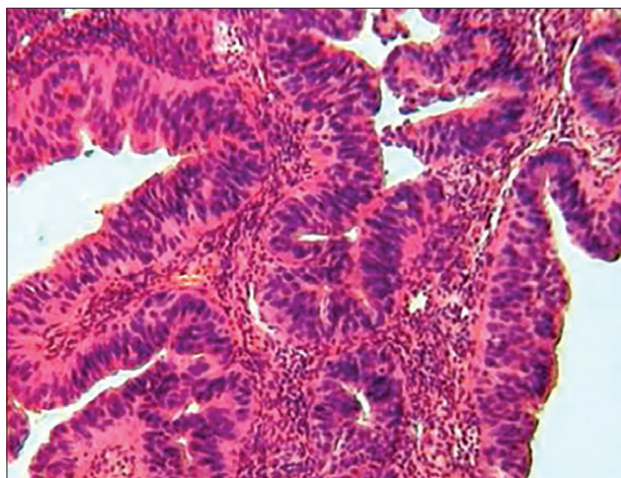


Рис. 4. Гистология. Высокодифференцированная темноклеточная сосочковая аденокарцинома. Окраска гематоксин-эозином. Ув. $\times 20$. [25]

Fig. 4. Histology. Highly differentiated dark cell papillary adenocarcinoma (staining with hematoxylin-eosin, $\times 20$). [25]

В 1985 г. у 50-летней женщины во время операции холецистэктомии при ревизии была выявлена аденокарцинома общего желчного протока. Оставлен Т-образный дренаж и через 2 мес проведен первый курс ФДТ с производным гематопорфирина в дозе 2 мг/кг массы тела во время лапаротомии. Световод с цилиндрическим диффузором был введен с использованием холедохоскопа. После проведения ФДТ в желчном протоке оставлена U-образная трубка для предотвращения развития желтухи. В последующем на протяжении 4 лет проведено еще 6 курсов ФДТ. Холедохоскоп вводился через U-образный дренаж. Через 2 года от начала лечения рака общего желчного протока у больной был выявлен рак эндометрия, по поводу которого она перенесла операцию и лучевую терапию. Больная умерла через 4,5 года [29].

В России в 1998 г. впервые успешно применили ФДТ при раке БДС I стадии (T1N0M0) у 67-летнего пациента, поступившего с механической желтухой, хирургическое лечение которому было противопоказано из-за высокой степени операционно-анестезиологического риска вследствие тяжелых сопутствующих заболеваний: ишемической болезни сердца, двухстороннего нефролитиаза и пиелонефрита с частичной почечной недостаточностью. 14.02.98 г. в ГКБ № 1 г. Москвы больному произведена эндоскопическая папиллосфинктеротомия (Ю.В. Василенко). При гистологическом исследовании в биопсийном материале обнаружена опухоль, имеющая строение высокодифференцированной темноклеточной сосочковой аденокарциномы. Выраженный клеточный полиморфизм с нарушением рядности и полярности опухолевых клеток, с наличием в них атипичных ми-

тозов. Опухолевые клетки формируют железистые и железистоподобные структуры (рис. 4) [25].

21.04.98 г. больному внутривенно введен отечественный ФС второго поколения фотосенс (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия, регистрационное удостоверение PN000199/02 от 04.03.2010) в дозе 0,8 мг/кг массы тела и через 24 ч проведен сеанс интроскопического лазерного облучения с использованием световода с цилиндрическим диффузором длиной 2 см, а затем дополнительно на БДС воздействовали поверхностно со стороны просвета дуоденума с использованием световода со шлифованным торцом, обеспечивающим прямое направление светового пучка. Облучение проводили с использованием медицинского аппарата АЛТ ФДТ-670/500 «Альфа-фотосенс» НПО «Полюс» на базе лазера на алюминате иттрия с неодимом, генерирующего свет с длиной волны 670 нм. Контрольная гастродуоденоскопия, проведенная через 3 нед после курса ФДТ, выявила остаточные явления в виде отека слизистой оболочки нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки и сглаженность рельефа. Ткани сосочка отечны, белесоватого цвета, плотные. Из холедоходуоденального соустья отмечается поступление прозрачной желчи, признаков нарушения проходимости терминального отдела холедоха нет. Гистологическое заключение биопсии из тканей сосочка и окружающей слизистой оболочки: имеются признаки злокачественного новообразования в виде единичных желез, эпителий которых с явлениями полиморфизма, гиперхромными ядрами, единичными атипичными митозами. В окружающих тканях имеются явления склероза, отека, умеренно выраженной воспалительной инфильтрации, дистрофических изменений, что следует рассматривать как проявления терапевтического патоморфоза опухоли [25] (рис. 5).

Состояние больного было вполне удовлетворительное, нормализовались биохимические показатели. Динамическое наблюдение через 1,5, 10, 16, 22, 24 и 30 мес после ФДТ с использованием комплекса диагностических исследований (гастродуоденоскопия с множественными биопсиями, компьютерная томография, УЗИ органов брюшной полости) не выявило рецидива опухоли БДС и метастазов. Результаты контрольного гистологического исследования через 22 мес после ФДТ: слизистая оболочка с явлениями отека стромы, гиперплазии части желез и умеренными признаками воспалительных изменений. В некоторых участках представлены явления фиброза, неравномерного отека стромы с воспалительной инфильтрацией, состоящей преимущественно из лимфоцитов. Признаков злокачественных клеток не обнаружено [25] (рис. 6). Масса тела больного увеличилась на 7 кг. Больной наблюдался 3,5 года после курса ФДТ и умер от сопутствующей патологии без признаков рецидива рака БДС [27].

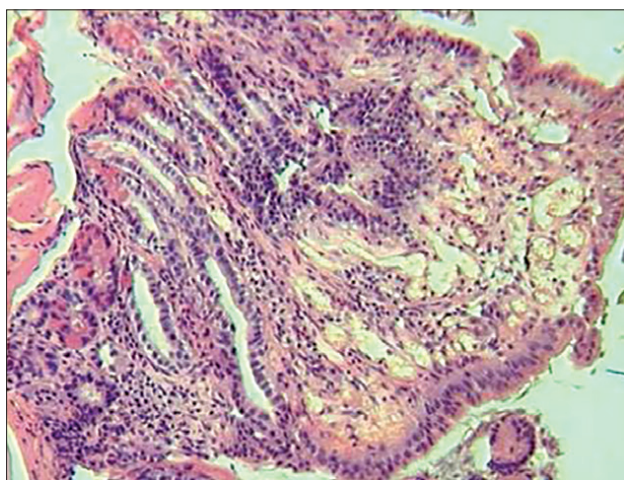


Рис. 5. Гистология. Аденокарцинома большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Проявления терапевтического патоморфоза опухоли через 3 недели после фотодинамической терапии. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x20. [25]

Fig. 5. Histology. Adenocarcinoma of the major duodenal papilla. Manifestation of therapeutic pathomorphosis 3 weeks after PDT (staining with hematoxylin-eosin, x20). [25]

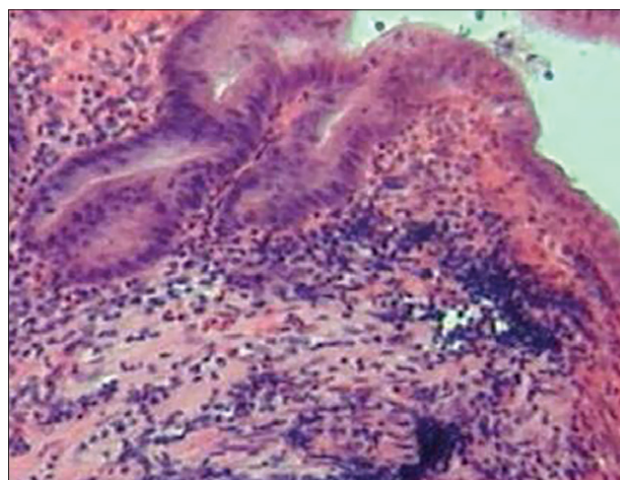


Рис. 6. Гистология. Большой дуоденальный сосочек. слизистая оболочка с явлениями отека стромы, гиперплазии части желез и умеренными признаками воспалительных изменений без признаков злокачественного роста. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x20. [25]

Fig. 6. Histology. Large duodenal papilla, mucosa with signs of edema, hyperplasia of some glands and moderate signs of inflammatory changes but no malignant growth (staining with hematoxylin-eosin, x20). [25]

Аналогичные описания по применению ФДТ неоперабельной ХК встречаются в литературе, начиная с середины 1990-х гг. [21, 31, 32]. Так М. Ortnier и соавт. сообщили об эффективном применении ФДТ нерезектабельной ХК у 9 больных с неэффективным дренированием желчных протоков методом стентирования [31].

Больным внутривенно вводили фотофрин в дозе 2 мг/кг массы тела и через 2 сут проводили сеанс внутрипросветного светового воздействия с использованием холангиоскопа: длина волны 630 нм, плотность энергии 180 Дж/см². У больных отмечалось снижение уровня билирубина в сыворотке крови как минимум на протяжении 2 мес, улучшение качества жизни при оценке по шкале Карновского с 32% до начала лечения до 70% после ФДТ. Летальных исходов в течение 30 дней не было.

На 8 конгрессе Всемирной фотодинамической ассоциации (Ванкувер, Канада, 2001) было сделано 2 сообщения о применении ФДТ при ХК. Группа авторов из Германии сообщила о проведении ФДТ 9 больным с ХК. Через 48 ч после внутривенного введения фотофрина в дозе 2 мг/кг массы тела проводили сеанс ФДТ с использованием источника света с длиной волны 630 нм, световодов с цилиндрическим диффузором длиной 3–7 см, поля при воздействии перекрывали проксимальный и дистальный край опухолевого стеноза. Плотность световой энергии составляла 180 Дж/см² длины диффузора. Световод вводили в процессе ретроградной холангиопанкреатографии или через чрескожной дренаж. При частичном

эффекте или отсутствии эффекта 3 больным ФДТ повторили через 3 мес. По завершении сеанса ФДТ всем больным устанавливали 1 или 2 пластиковых стента или чрескожной билиарный дренаж. Из 9 больных 3 живы в сроки от 51 до 225 дней.

Медиана выживания составила 78 дней с колебаниями от 12 до 371 дня. Выживаемость больных зависела от локализации опухоли в желчных протоках по классификации Бисмута. При множественных очагах и поражении правого и левого печеночных протоков (Бисмут IV) 90-дневная летальность составила 80%. Причиной смерти во всех случаях была диссеминация процесса. Авторы делают заключение о том, что ФДТ распространенных ХК представляет собой новый локальный перспективный метод лечения без тяжелых осложнений, увеличивающий продолжительность жизни этой категории больных [28].

В другом сообщении из Калифорнийского панкреатобилиарного института (Лос-Анжелес, США) речь идет об анализе эффективности применения комбинации лечебных методов, включающей эндоскопическую постановку металлических стентов, высокодозную брахитерапию и ФДТ, у 13 больных с распространенной неоперабельной ХК типа Бисмут III и IV. Стенты устанавливали в правый и левый печеночные протоки. Брахитерапию 3 больным провели в дозе 30 Гр методом крупного фракционирования, 10 больных получили по 60 Гр за 2 отдельных курса.

ФДТ проводили через 2 сут после внутривенного введения гематопорфирина в дозе 2 мг/кг массы

тела путем эндоскопического внутрипросветного облучения. В результате у больных уменьшился уровень билирубина в сыворотке крови, повысились качество и продолжительность жизни. Средняя продолжительность жизни (17 мес) незначительно отличалась от таковой после брахитерапии в монорежиме. Однако значительно превосходила качество и продолжительность жизни больных, которых лечили только с использованием дренирования и химиотерапии [33].

В Российской Федерации имеются немногочисленные публикации по применению ФДТ в лечении ХК [1–3]. Группа авторов из Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И. Мечникова сообщила о применении ФДТ у 6 больных раком общего печеночного протока. Первым этапом выполняли дренирование желчных путей, а после ликвидации явлений холестаза проводили курс ФДТ с радэхлорином, плотность световой энергии соответствовала 200 Дж/см². Средняя продолжительность жизни составила 360 дней. У всех больных наблюдали прогрессивный рост опухоли вдоль протока. Авторы рассматривают ФДТ как метод выбора паллиативной терапии при неоперабельных опухолях гепатихоледаха.

Аналитические обзоры тематической литературы последних 10 лет убеждают в том, что ФДТ полезна в лечении неоперабельной ХК [5, 9, 11, 12, 16, 27].

Наши данные по анализу эффективности ФДТ рака

БДС и ВЖП у неоперабельных больных в сравнении с результатами дренирующих и других паллиативных операций сопоставимы с результатами, полученными другими авторами.

Заключение

Проведенное нами исследование показало, что ФДТ в комбинации с желчеотводящими операциями является эффективным методом лечения неоперабельных больных раком БДС и ВЖП, не сопровождается тяжелыми осложнениями и легко переносится пациентами. ФДТ является оптимальным методом для лечения и продления жизни соматически ослабленных пациентов, радикальное хирургическое лечение которым противопоказано или сопряжено с большим риском развития летального исхода.

Разработанные способы подведения лазерного излучения (эндоскопическое поверхностное, эндоскопическое внутрипросветное, чрезфистульное внутрипросветное) обеспечивают адекватный доступ ко всем отделам ВЖП для проведения ФДТ.

Используемые для проведения ФДТ препараты фотодитазин и фотосенс сопоставимы по своей клинической эффективности, однако применение фотодитазина наиболее предпочтительно в виду меньшего количества побочных реакций и осложнений.

Результаты ФДТ по продолжительности жизни вполне сравнимы с радикальными операциями и превышают таковые для паллиативных операций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долгушин Б.И., Сергеева О.Н., Францев Д.Ю. и др. Внутрипротоковая фотодинамическая терапия при воротной холангиокарциноме у неоперабельных больных // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2016. – Т. 21, № 3. – С. 106–118.
2. Лазарев С.М., Савинов И.П., Иванов А.С. и др. Пути повышения эффективности фотодинамической терапии при опухолях Клатскина // *Лазерная медицина*. – 2011. – Т. 15, № 2. – С. 66.
3. Нечушкин М.И., Патютко Ю.И., Долгушин Б.И. и др. Современная стратегия лечения рака внепеченочных желчных протоков. В кн.: *Возможности современной онкологии в диагностике и лечении злокачественных заболеваний*. – Москва, 2003. – С. 96–99.
4. Странадко Е.Ф. Основные этапы развития и современное состояние фотодинамической терапии в России // *Лазерная медицина*. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 4–14.
5. Agostinis P., Berg K., Cengel K.A., et al. Photodynamic therapy of cancer: an update // *Cancer J. Clin.* – 2011. – Vol. 61(4). – P. 250–281.
6. Talreja J.P., Kahaleh M. Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma // *Gut and Liver*. – 2010. – Vol. 4, Suppl. 1. – P. 62–66.
7. Cai Y., Cheng N., Ye H., et al. The current management of cholangiocarcinoma: A comparison of current guidelines // *BioScience Trends*. – 2016. – Vol. 10(2). – P. 92–102.
8. Lewis H.L., Rahnemai-Azar A.A., Dillhoff M., et al. Current management of perihilar cholangiocarcinoma and future perspectives // *Chirurgia*. – 2017. – Vol. 112(3). – P. 193–207.
9. Rizvi S., Khan S.A., Hallemeyer C.L., et al. Cholangiocarcinoma – evolving concepts and therapeutic strategies // *Clinical oncology*. – 2018. – Vol. 15(2). – P. 95–111.

REFERENCES

1. Dolgushin B.I., Sergeeva O.N., Frantsev D.Yu., Kukushkin A.V., Panov V.O., Virshke E.R., Kosyrev V.Yu., Cherkasov V.A., Trofimov I.A., Chistyakova O.V., Moroz E.A., Pogrebnyakov I.V., Shishkina N.A. Intraductal photodynamic therapy for portal cholangiocarcinoma in inoperable patients, *Annaly khirurgicheskoi gepatologii*, 2016, vol. 21, no. 3, pp. 106–118. (in Russ.)
2. Lazarev S.M., Savinov I.P., Ivanov A.S., Drach L.L., Muradov G.G. Ways to increase the effectiveness of photodynamic therapy of Klatskin tumors, *Lazernaya meditsina*, 2011, vol. 15, no. 2, pp. 66. (in Russ.)
3. Nechushkin M.I., Patyutko Yu.I., Dolgushin B.I. i dr. Sovremennaya strategiya lecheniya raka vnepechenochnykh zhelchnykh protokov in *Vozmozhnosti sovremennoi onkologii v diagnostike i lechenii zlokachestvennykh zabolevanii* [The possibilities of modern oncology in the diagnosis and treatment of malignant diseases]. Moscow, 2003. pp. 96–99.
4. Stranadko E.F. The main stages of development and the current state of photodynamic therapy in Russia, *Lazernaya meditsina*, 2012, vol. 16, no. 2, pp. 4–14. (in Russ.)
5. Agostinis P., Berg K., Cengel K.A., Foster T.H., Girotti A.W., Gollnick S.O., Hahn S.M. Photodynamic therapy of cancer: an update, *Cancer J. Clin.*, 2011, vol. 61(4), pp. 250–281.
6. Talreja J.P., Kahaleh M. Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma, *Gut and Liver*, 2010, vol. 4, suppl. 1, pp. 62–66.
7. Cai Y., Cheng N., Ye H., Li F., Song P., Tang W. The current management of cholangiocarcinoma: A comparison of current guidelines, *BioScience Trends*, 2016, vol. 10(2), pp. 92–102.

10. Wang Y, Pang Q, Jin H, et al. Albumin-bilirubin grade as a novel predictor of survival in advanced extrahepatic cholangiocarcinoma // *Gastroenterology research and practice*. – 2018. – 8902146. doi: 10.1155/2018/8902146
11. Gao F, Bai Y, Ma S.R., et al. Systematic review: photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma // *J Hepatobiliary Pancreat Science*. – 2010. – Vol. 17(2). – P. 125–131.
12. Squadroni M., Tondulli L., Gatta G., et al. Cholangiocarcinoma // *Critical reviews in oncology/hematology*. – 2017. – Vol. 116. – P. 11–31.
13. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Косырев В.Ю. и др. Современные данные о возможностях хирургического лечения больных раком поджелудочной железы и периапулярной зоны // *Современная онкология*. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 12–15.
14. Witzigmann H., Berr F., Ringel U., et al. Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting is comparable to r1/r2 resection // *Ann Surg*. – 2006. – Vol. 244. – P. 230–239.
15. Wiedmann M., Caca K., Berr F., et al. Neoadjuvant photodynamic therapy as a new approach to treating hilar cholangiocarcinoma // *American cancer society*. – 2003. – Vol. 97(11). – P. 2783–90.
16. Fayter D., Corbett M., Heirs M., et al. A systematic review of photodynamic therapy in the treatment of precancerous skin conditions, Barretts oesophagus and cancers of the biliary tract, brain, head and neck, lung, oesophagus and skin // *Health Technol Assess*. – 2010. – Vol. 14(37). – P. 1–288.
17. Gollnick S.O., Liu X., Owczarczak B., et al. Altered expression of interleukin 6 and interleukin 10 as a result of the photodynamic therapy in vivo // *Cancer Res*. – 1997. – Vol. 57(18). – P. 3904–3909.
18. Ortner M.A., Dorta G. Technology insight: photodynamic therapy for cholangiocarcinoma // *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. – 2006. – Vol. 8, No. 3. – P. 459–467.
19. Ortner M.A. Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma // *Lasers Surg Med*. – 2011. – Vol. 43(7). – P. 776–780.
20. Странадко Е.Ф. Механизмы действия фотодинамической терапии // *Российский онкологический журнал*. – 2000. – № 4. – С. 52–56.
21. Abulafi A.M., Allardice J.T., Williams N.S., et al. Photodynamic therapy for malignant tumors of the ampulla of Vater // *Gut*. – 1995. – Vol. 36(6). – P. 853–856.
22. Gollnick S.O., Owczarczak B., Maier P. Photodynamic therapy and anti-tumor immunity // *Lasers Surg Med*. – 2006. – Vol. 38. – P. 509–515.
23. Korbely M., Stott B., Sun J. Photodynamic therapy-generated vaccines; relevance of tumor cell death expression // *Br. J. Cancer*. – 2007. – Vol. 97. – P. 1381–1387.
24. Korbely M., Cecic I., Merchant S., Sun J. Acute phase response induction by cancer treatment with photodynamic therapy // *Int. J. Cancer*. – 2008. – Vol. 122. – P. 1411–1417.
25. Странадко Е.Ф., Мешков В.М., Василенко Ю.В., Рябов М.В., Махиня В.А., Волкова Н.Н. Фотодинамическая терапия рака Фатерова соска // *Лазерная медицина*. – 2002. – Т. 6, № 1. – С. 9–13.
26. Странадко Е.Ф., Василенко Ю.В., Лобаков А.И., и др. Возможности паллиативной фотодинамической терапии в эндоскопической практике // *Анналы хирургии*. – 2003. – № 2. – С. 20–24.
27. Duan F., Cui L., Bai Y., et al. Comparison of efficacy and complications of endoscopic and percutaneous biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a systematic review and meta-analysis // *Cancer imaging*. – 2017. – Vol. 17(1). – P. 27–32.
28. Nesbigall T., Huttenberger D., Albert F.W. Outcome of Patients with Cholangiocarcinoma after Local Treatment with Photodynamic Therapy // *IPA 8th World Congress of Photodynamic Medicine June 5 – 9. Clinical and Basic Applications of Photodynamic Medicine*. – Vancouver, 2001. – P. 27–28.
29. McCaughan J.S., Mertens B.F., Cho C., et al. Photodynamic therapy to treat tumors of the extrahepatic biliary ducts. A case report // *Arch. Surg*. – 1991. – Vol. 126. – P. 111–113.
8. Lewis H.L., Rahnamai-Azar A.A., Dillhoff M., Schmidt C.R., Pawlik T.M. Current management of perihilar cholangiocarcinoma and future perspectives, *Chirurgia*, 2017, vol. 112(3), pp. 193–207.
9. Rizvi S., Khan S.A., Hallemeier C.L., Kelley R.K., Gores G.J. Cholangiocarcinoma – evolving concepts and therapeutic strategies, *Clinical oncology*, 2018, vol. 15(2), pp. 95–111.
10. Wang Y, Pang Q, Jin H, Zhou L, Hu X, Qian Z, Man Z, Yang S, Liu H. Albumin-bilirubin grade as a novel predictor of survival in advanced extrahepatic cholangiocarcinoma, *Gastroenterology research and practice*, 2018, 8902146. doi: 10.1155/2018/8902146
11. Gao F, Bai Y, Ma S.R., Liu F, Li Z.S. Systematic review: photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma, *J Hepatobiliary Pancreat Science*, 2010, vol. 17(2), pp. 125–131.
12. Squadroni M., Tondulli L., Gatta G., Mosconi S., Beretta G., Labianca R. Cholangiocarcinoma, *Critical reviews in oncology/hematology*, 2017, vol. 116, pp. 11–31.
13. Patyutko Yu.I., Kotelnikov A.G., Kosyrev V.Yu. Mikhailov M.M., Sokolova I.N., Sagaidak I.V., Akhmetov M.Sh. Current data on the possibilities of surgical treatment of patients with pancreatic and periampullary cancers, *Sovremennaya onkologiya*, 2000, vol. 2, no. 1, pp. 12–15. (in Russ.)
14. Witzigmann H., Berr F., Ringel U., Caca K., Uhlmann D., Schoppmeyer K., Tannapfel A., Wittekind C., Mossner J., Hauss J., Wiedmann M. Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting is comparable to r1/r2 resection, *Ann Surg*, 2006, vol. 244, pp. 230–239.
15. Wiedmann M., Caca K., Berr F., Schiefke I., Tannapfel A., Wittekind C., Mössner J., Hauss J., Witzigmann H. Neoadjuvant photodynamic therapy as a new approach to treating hilar cholangiocarcinoma, *American cancer society*, 2003, vol. 97(11), pp. 2783–90.
16. Fayter D., Corbett M., Heirs M., Fox D., Eastwood A. A systematic review of photodynamic therapy in the treatment of precancerous skin conditions, Barretts oesophagus and cancers of the biliary tract, brain, head and neck, lung, oesophagus and skin, *Health Technol Assess*, 2010, vol. 14(37), pp. 1–288.
17. Gollnick S.O., Liu X., Owczarczak B., Musser D.A., Henderson B.W. Altered expression of interleukin 6 and interleukin 10 as a result of the photodynamic therapy in vivo, *Cancer Res*, 1997, vol. 57(18), pp. 3904–3909.
18. Ortner M.A., Dorta G. Technology insight: photodynamic therapy for cholangiocarcinoma, *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2006, vol. 8, no. 3, pp. 459–467.
19. Ortner M.A. Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma, *Lasers Surg Med*, 2011, vol. 43(7), pp. 776–780.
20. Странадко Е.Ф. Механизмы фотодинамической терапии, *Российский онкологический журнал*, 2000, no. 4, pp. 52–56. (in Russ.)
21. Abulafi A.M., Allardice J.T., Williams N.S., van Someren N., Swain C.P., Ainsley C. Photodynamic therapy for malignant tumors of the ampulla of Vater, *Gut*, 1995, vol. 36(6), pp. 853–856.
22. Gollnick S.O., Owczarczak B., Maier P. Photodynamic therapy and anti-tumor immunity, *Lasers Surg Med*, 2006, vol. 38, pp. 509–515.
23. Korbely M., Stott B., Sun J. Photodynamic therapy-generated vaccines; relevance of tumor cell death expression, *Br. J. Cancer*, 2007, vol. 97, pp. 1381–1387.
24. Korbely M., Cecic I., Merchant S., Sun J. Acute phase response induction by cancer treatment with photodynamic therapy, *Int. J. Cancer*, 2008, vol. 122, pp. 1411–1417.
25. Странадко Е.Ф., Мешков В.М., Василенко Ю.В., Рябов М.В., Махиня В.А., Волкова Н.Н. Фотодинамическая терапия рака большого дуоденального сосочка, *Лазерная медицина*, 2002, vol. 6, no. 1, pp. 9–13. (in Russ.)
26. Странадко Е.Ф., Василенко Ю.В., Лобаков А.И., Мешков В.М. и др. Возможности паллиативной фотодинамической терапии в эндоскопической практике, *Анналы хирургии*, 2003, no. 2, pp. 20–24. (in Russ.)
27. Duan F., Cui L., Bai Y., Li X., Yan J., Liu X. Comparison of efficacy and complications of endoscopic and percutaneous biliary drainage

30. A clinical manual: Photodynamic Therapy of Malignancy / McCaughan J.S. – Austin: R.G. Landes Company, 1992. – 248 p.
31. Ortner M.A., Liebetrueth J., Schreiber S., et al. Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma // *Gastroenterology*. – 1998. – Vol. 114(3). – P. 536–542.
32. Ortner M.A., Caca K., Berr F., et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 125. – P. 1355–1366.
33. Renner I.G. Photodynamic Therapy for Cholangiocarcinoma // *IPA 8th World Congress of Photodynamic Medicine June 5 – 9. Clinical and Basic Applications of Photodynamic Medicine*. – Vancouver, 2001. – P. 28.
28. Nesbigall T., Huttenberger D., Albert F.W. Outcome of Patients with Cholangiocarcinoma after Local Treatment with Photodynamic Therapy. *IPA 8th World Congress of Photodynamic Medicine June 5 – 9. Clinical and Basic Applications of Photodynamic Medicine*. Vancouver, 2001. pp. 27–28.
29. McCaughan J.S., Mertens B.F., Cho C., Barabash R.D., Payton H.W. Photodynamic therapy to treat tumors of the extrahepatic biliary ducts. A case report, *Arch. Surg*, 1991, vol. 126, pp. 111–113.
30. A clinical manual: Photodynamic Therapy of Malignancy by McCaughan J.S. as ed. Austin: R.G. Landes Company, 1992. 248 p.
31. Ortner M.A., Liebetrueth J., Schreiber S., Hanft M., Wruck U., Fusco V., Müller J.M., Hörtnagl H., Lochs H. Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma, *Gastroenterology*, 1998, vol. 114(3), pp. 536–542.
32. Ortner M.A., Caca K., Berr F., Liebetrueth J., Mansmann U., Huster D., Voderholzer W., Schachschal G., Mössner J., Lochs H. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study, *Gastroenterology*, 2003, vol. 125, pp. 1355–1366.
33. Renner I.G. Photodynamic Therapy for Cholangiocarcinoma. *IPA 8th World Congress of Photodynamic Medicine June 5 – 9. Clinical and Basic Applications of Photodynamic Medicine*, Vancouver, 2001, pp. 28.